FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N° 21

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alde TRIFIRO

Né le 28 octobre 1943 à TUNIS (Tunisie)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . 1971.

LES FIEVRES TOXIQUES

CLINIQUE – PHYSIOPATHOLOGIE – TRAITEMENT

Président : M. GAULTIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alde TRIFIRO

Né le 28 octobre 1943 à TUNIS (Tunisie)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

LES FIEVRES TOXIQUES

CLINIQUE – PHYSIOPATHOLOGIE – TRAITEMENT

Président : M. GAULTIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. GERVAIS,

Qui est à l'origine de ce travail.
En témoignage de ma gratitude pour la confiance et le soutien qu'il a bien voulu m'accorder.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550420_0016

A mes Parents,

en témoignage de ma reconnaissance.

A ma Femme.

A ma Famille et mes Amis.

En nous basant sur les principaux travaux effectués aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe durant ces dix dernières années, nous allons envisager les principaux problèmes physiopathologiques et médico-sociaux posés par les fièvres toxiques.

Nous allons diviser cette étude en deux chapitres :

1.- LES FIEVRES METABOLIQUES dûes à un débordement de la régulation thermique.

2.- LES FIEVRES PAR PYROGENE LEUCOCYTAIRE, où l'hyperthermie est dûe à un dérèglement de la régulation thermique.

RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Chez l'homme le support anatomique de la régulation thermique réflexe est maintenant bien connu.

1°) Il existe au niveau de la peau des récepteurs au chaud et des récepteurs au froid qui ont été individualisés par l'examen microscopique et dont la structure est connue.

2°) Le neurone thermo-sensible est relayé dans le faisceau en croissant de Dejerine par un 2è neurone qui arrive dans l'hypothalamus.

3°) Dans l'hypothalamus, il y a des zones sensibles au chaud et des zones sensibles au froid.

En 1885 ARONSOHN et SACHS découvrent un centre de la chaleur dans la partie antérieure de l'hypothalamus indispensable pour la thermorégulation physique en atmosphère chaude.

Un quart de siècle plus tard, ISENSCHMIDT et KREHL découvrent un 2è centre dans la partie postérieure de l'hypothalamus indispensable pour la thermorégulation clinique en atmosphère froide.

La nature de ces centres est fondamentalement différente.

4°) De l'hypothalamus partent des neurones effecteurs qui font relais dans la formation réticulée, qui agit comme centre intégrateur, avec un 2è neurone qui aboutit aux différents organes jouant un rôle dans la thermorégulation (vaisseaux, muscles, glandes, etc...).

LUTTE CONTRE LE CHAUD

A.- Elle est représentée surtout par l'augmentation de la thermolyse qui est due à :

1.- LA TRANSPIRATION

Selon la théorie classique, la perte de chaleur par transpiration était proportionnelle à la température de la peau.

Or, des mesures précises ont montré exactement le contraire : à savoir que le maximum de la transpiration coïncidait non pas avec le maximum de la température cutanée mais avec le minimum.

Il n'existe pas non plus de relation entre la température rectale et la perte de chaleur par transpiration en atmosphère chaude.

Par contre, cette relation existe entre la température tympanique et la perte de chaleur par transpiration en atmosphère chaude.

Cette perte de chaleur par transpiration est d'une extraordinaire précision puisque une augmentation de la température tympanique de 0,01°C provoque une augmentation de la perte de chaleur de 10%.

Le point fixe à partir duquel le mécanisme commence à fonctionner dans le but de maintenir stable la température centrale se situe à 36,85°C.

2.- LA POLYPNEE

C'est un mécanisme accessoire chez l'homme.

3.- LA VASO-DILATATION PERIPHERIQUE

En atmosphère chaude, il y a une vasodilatation qui se produit, ce qui a pour effet direct d'augmenter le flux sanguin de l'intérieur du corps vers la peau.

La conductance $C = \frac{Q}{Ti-Ts}$ est une fonction presque linéaire de la température tympanique. Le flux de sang de l'intérieur du corps vers la peau peut augmenter d'une façon considérable.

4.- ACCESSOIREMENT

La dilatation des vaisseaux sanguins de la peau, au chaud par influence de la température sur la contraction des muscles lisses contenus dans les parois des vaisseaux.

Les glandes sudoripares non seulement produisent de la sueur par des stimuli externes, mais elles sont capables d'augmenter cette production de sueur sous l'effet de leur propre augmentation de température qui se voit en atmosphère chaude.

Cette lutte contre le chaud est rendue difficile par l'augmentation de la saturation hygrométrique de l'air.

B.- DIMINUTION DE LA THERMOGENESE.

LUTTE CONTRE LE FROID

Elle est représentée surtout par :

A.- L'AUGMENTATION DE LA THERMOGENESE qui se traduit par :

1.- Le frisson
2.- L'augmentation du métabolisme cellulaire.

La réponse métabolique de l'homme au froid est déclenchée par la réception de froid sur la peau.

De soudaines expositions à de l'eau très froide, produisent une explosion de la consommation d'oxygène.

Un soudain réchauffement au contraire inhibe la consommation d'oxygène.

Ce mécanisme intervient pour une diminution de la température moyenne des récepteurs au froid de la peau, minimum de 0,5°C.

L'augmentation de la consommation d'oxygène est d'autant plus grande pour une température donnée des récepteurs au froid que la température centrale est plus basse.

Pour chaque température centrale la courbe en dôme (avec une consommation d'oxygène maximum quand la température de la peau est à 20°)traduit les décharges des récepteurs au froid de la peau. Quand la température de la peau est supérieure à 33° C, les récepteurs au froid sont silencieux et le niveau du métabolisme est normal (20 cal/sec).

A 20°C, l'augmentation du métabolisme est maximum.

Quand la température centrale augmente, la réponse métabolique est diminuée. A des températures tympaniques supérieures à 37,1°C, l'inhibition est complète.

Une augmentation de 0,01°C de la Température centrale provoque une diminution de 10% de la réponse métabolique.

3.- L'hypermétabolisme thyroïdien.

4.- L'hypermétabolisme médullo-surrénal.

B.- ACCESSOIREMENT par Diminution de la thermolyse.

Chez un individu placé en atmosphère froide et qui effectue un travail important :

1.- Le récepteur de chaleur de l'hypothalamus envoie des impulsions aux glandes sudoripares.

2.- Les récepteurs au froid de la peau sont excités en même temps.

La résultante de ces 2 phénomènes, c'est une inhibition totale ou partielle de la transpiration. Le lieu exact où se fait cette inhibition n'est pas encore connu.

Mais on sait, que ce mécanisme joue un rôle très important puisque : en réponse à une diminution de la température moyenne des récepteurs de la peau de 0,05°C 10% de la perte de chaleur sont évités.

Ce phénomène provoque une augmentation de la température centrale.

Le but physiologique de ce mécanisme est la prévention de la transpiration inutile.

LE PYROGENE LEUCOCYTAIRE

L'étude des fièvres endotoxiniques et stéroïdiennes va nous permettre d'expliciter la notion de substance pyrogène et son mécanisme d'action.

1 - FIEVRE ENDOTOXINIQUE

La réalisation expérimentale comprend plusieurs étapes.

A.- On injecte à un lapin des endotoxines de germes Gram négatif.

Après une phase de latence de 20 à 30 minutes, on note l'apparition d'une fièvre.

B.- On prélève du sang à ce lapin pendant la phase de latence apyrétique et pendant la période fébrile.

- Le sang prélevé pendant la phase de latence est injecté à un 2è lapin.

  . Si ce lapin est neuf, il fera un accès fébrile.
  . S'il a reçu au préalable de l'endotoxine, il ne fera pas de fièvre.

- Le sang prélevé pendant la période fébrile est injecté à un 3è lapin.

Dans tous les cas (lapin neuf ou ayant reçu au préalable de l'endotoxine) la fièvre apparaît.

INTERPRETATION

On pense que la phase de latence apyrétique correspond au temps nécessaire à l'animal pour fabriquer la substance pyrogène.

Quant à la période fébrile, elle correspond à la période d'action de la substance pyrogène.

Après avoir interprété l'existence de 2 phases distinctes dans la réaction de l'animal à l'injection des endotoxines de germes Gram négatif, nous allons expliquer la différence des réactions à la transfusion du sang du lapin 1, selon le lapin transfusé.

Seuls feront une fièvre les lapins transfusés avec du sang prélevé pendant la période fébrile, c'est-à-dire avec du sang, contenant la substance pyrogène et les lapins n'ayant pas reçu au préalable de l'endotoxine; car, dans ces cas là, l'endotoxine est active, alors que, s'il en a déjà reçu, il est devenu réfractaire.

Ces premières expériences ont donc montré que l'introduction d'endotoxines chez un animal, provoque l'apparition d'une fièvre due à l'action du pyrogène.

OU EST FABRIQUE CE PYROGENE

D'autres expériences vont nous prouver qu'il est fabriqué dans les leucocytes.

Dans un premier temps, on met en contact in vitro, des bactéries et des leucocytes.

On injecte ensuite le surnageant à l'animal qui fait une fièvre. Ce qui prouve bien que c'est dans les leucocytes que se forme le pyrogène.

EFFET DE LA DUREE DU CONTACT BACTERIES. LEUCOCYTES SUR LA QUANTITE DE PYROGENE FABRIQUE

Il semble bien, d'après les études faites par PHYLLIS et BODEL, que la quantité de pyrogène fabriqué (jugée indirectement par la valeur de l'élévation thermique) soit directement en rapport avec la durée du contact bactéries-leucocytes.

DUREE DU CONTACT	ELEVATION THERMIQUE
1 HEURE	1,02°
2 HEURES	1,18°
18 HEURES	1,19°

L'examen du tableau montre que le maximum de la fabrication du pyrogène se situe dans les 2 premières heures.

En effet,entre 2h et 18h, il n'y a pratiquement pkus de pyrogène fabriqué, puisque la température ne monte que de un centième de degré.

EFFET DE LA REPETITION DES INJECTIONS D'ENTOXINES

Elle fait apparaître un état de tolérance, c'est-à-dire que la fièvre n'apparaît plus.

2 - LA FIEVRE DES STEROIDES

doit être rapprochée de la fièvre endotoxinique.

L'effet pyrogène des stéroïdes (surtout de l'étiocholanolone) a été étudié sur des volontaires humains car il n'existe pas d'animaux sensibles.

Il est variable d'un stéroïde à l'autre et on peut dresser le tableau suivant, pour comparer l'activité pyrogène de chaque stéroïde.

STEROIDES A 19 CARBONES	ELEVATION THERMIQUE
ETIOCHOLANOLONE	++
11β OH ETIOCHOLANOLONE	++
11 CETO ETIOCHOLANOLONE	++
3,17 ETIOCHOLANOLONE	+
3 β OH ETIOCHOLANOLONE	0½
DEHYDROEPIANDROSTERONE	0
TESTOSTERONE	0
STEROIDES A 21 CARBONES	
5 β PREGNAGE, 3α OL, 20 ONE	++
5 β PREGNANE, 3α 20α DIOL	++
5 β PREGNANE, 3α OL, 11,20 DIONE	++
5 β PREGNANE 3,20 DIONE	+
5 PREGNANE 3,20 DIONE	0
5 β PREGNANE, 3α 17α DIOL 20 ONE	0

Comme avec les endotoxines, la quantité de pyrogène fabriquée est directement en rapport avec la durée du contact entre les leucocytes et les substances capables d'induire la formation du pyrogène.

La quantité de pyrogène fabriqué est bien sûr jugée indirectement sur la valeur de l'élévation thermique.

DUREE DU CONTACT	ELEVATION THERMIQUE
2 HEURES	0,14°
4 HEURES	0,29°
6 HEURES	0,43°
18 HEURES	0,57°

La quantité de pyrogène fabriqué est ici plus régulière que dans la fièvre endotoxinique.

EFFET DE LA REPETITION DES INJECTIONS D'ETIOCHOLANOLONE.

Elle ne fait pas apparaître un état de tolérance comme c'est le cas avec les endotoxines bactériennes.

On peut terminer ce chapitre par une tentative d'explication du MECANISME D'ACTION DES STIMULI PYROGENES :

Le stimulus pyrogène agit en plusieurs étapes au niveau du leucocyte où il y a un précurseur du pyrogène endogène.

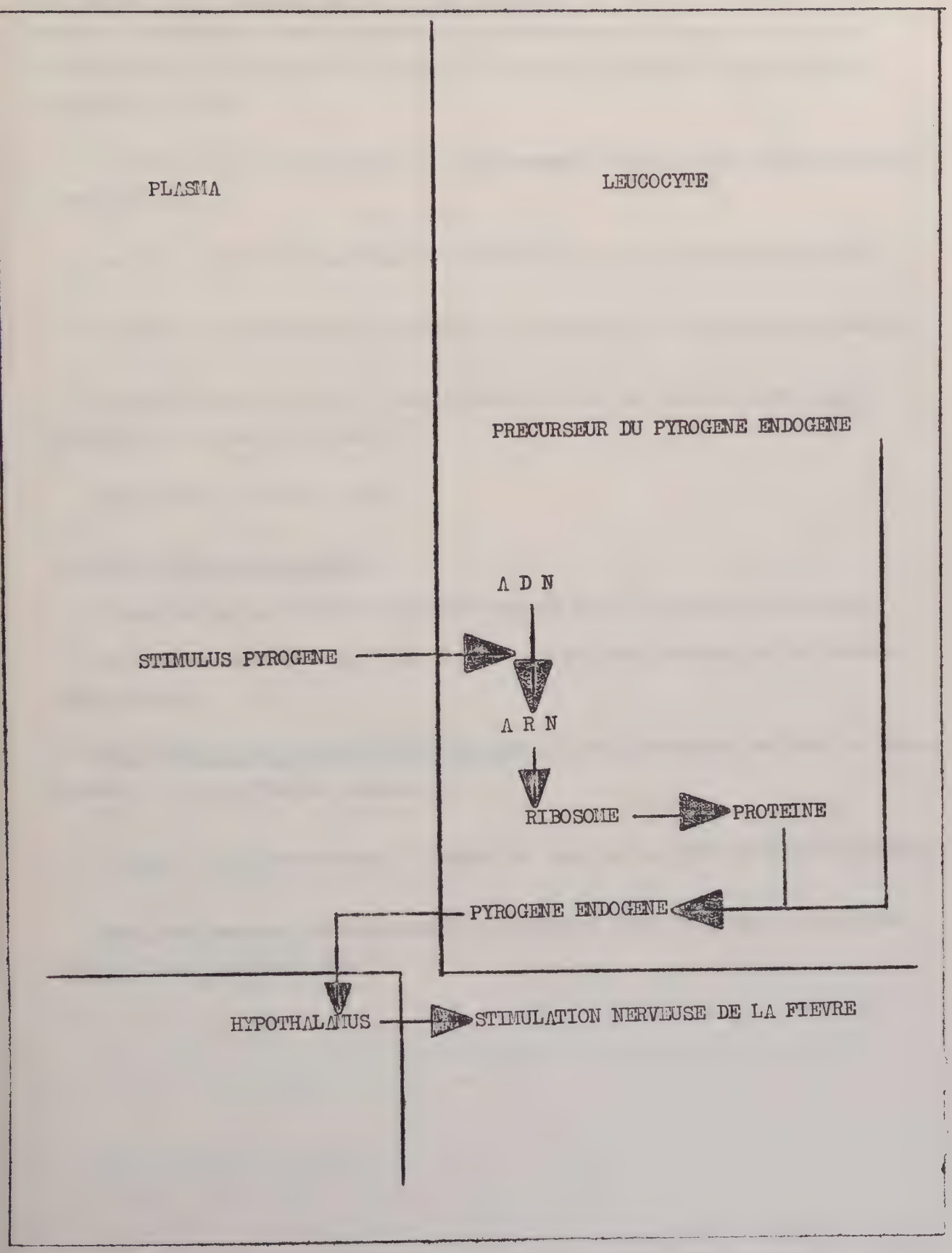
1.- Activation par le stimulus pyrogène d'un site approprié de l'A.D.N.

2.- Transcription de l'information par l'A.R.N. messager.

3.- Reportage de cette information dans la protéine du précurseur du pyrogène qui devient à ce moment là le pyrogène réel.

4.- Le pyrogène agit sur l'hypothalamus qui déclenche la stimulation nerveuse de la fièvre.

On peut résumer les différentes étapes dans le schéma suivant :


PLASMA
LEUCOCYTE
PRECURSEUR DU PYROGENE ENDOGENE
A D N
STIMULUS PYROGENE
A R N
RIBOSOME
PROTEINE
PYROGENE ENDOGENE
HYPOTHALAMUS
STIMULATION NERVEUSE DE LA FIEVRE

LE CENTRE THERMO-REGULATEUR DE L'HYPOTHALAMUS fonctionne en quelque sorte comme un rhéostat, c'est-à-dire que les variations de température sont enregistrées par lui et qu'il réagit de façon à maintenir la température corporelle à 37°C.

A partir de là, on imagine les 2 mécanismes d'action des produits hyperthermisants.

1.- Il y a ceux qui agissent en débordant le centre thermo-régulateur et

2.- ceux qui agissent en déréglant le niveau de la régulation thermique.

En nous basant sur ces 2 mécanismes, nous allons étudier les FIEVRES TOXIQUES de la manière suivante :

Nous allons d'abord parler :

A - DES FIEVRES METABOLIQUES

c'est-à-dire des fièvres par débordement de la régulation thermique.

Ce sont les fièvres du Dinitrocrésol et du Dinitrophénol et du Pentachlorophénol.

B - LES FIEVRES PAR PYROGENE LEUCOCYTAIRE où l'hyperthermie est dûe au dérèglement de la régulation thermique.

Ce sont les fièvres dûes à l'oxyde de zinc et les fièvres des Polymères.

Nous envisagerons successivement ces divers types à partir de quelques observations personnelles.

A - FIEVRES METABOLIQUES

- DINITROCRESOL

1ère observation

Mr C..., âgé de 32 ans est hospitalisé à F. Widal le 24 Septembre 1969 pour intoxication accidentelle par le Dinitrocrésol.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Mr C... travaille depuis 6 jours dans une société de matières colorantes où il nettoie des cuves ayant contenu du dinitrocrésol.

Les premiers signes apparus le matin même de l'hospitalisation sont :

- des douleurs épigastriques et
- une transpiration importante.

L'examen à l'entrée retrouve :

1.- Des signes généraux :
- une fièvre à 39°
- des sueurs profuses
- une grande agitation

2.- Des signes cutanés:
- une coloration jaune citrin de la paume des mains, de la plante des pieds et des conjonctives.

3.- L'examen cardio-vasculaire :
- tension artérielle : 14/9

- pouls à 140/mn

4.- L'examen pulmonaire

- Polypnée à 40/mn

5.- L'examen neurologique

- nuque souple
- tonus et sensibilités normaux
- réflexes tendineux présents et symétriques très faibles aux membres inférieurs.
- réflexes cutanés plantaires en flexion.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES montrent :

- des protides sanguins à 82g/l
- une urée sanguine à 0,50g/l
- une urée urinaire à 25g/l.

Une électrophorèse de l'hémoglobine est demandée, car le malade est originaire de Mauritanie.

Elle montre un déficit en glucose 6-Phosphate deshydrogénase.

L'EVOLUTION cependant a été rapidement favorable en une semaine environ avec comme traitements essentiels :

- bains froids
- réhydratation et
- traitements symptomatiques.

2è observation

Mr F..., âgé de 41 ans, est hospitalisé à F. Widal le 23 Octobre 1969 pour sueurs profuses et fièvre à 39°.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Mr F... travaille depuis 2 mois dans une société de matières colorantes où il est en contact avec du dinitrocrésol.

Dès le début du travail, il y a 2 mois, le malade a noté l'apparition d'une coloration jaune des téguments (ce qui semble assez général chez les ouvriers de cette entreprise).

Le 23 Octobre, une fièvre à 39° apparaît qui motive l'hospitalisation.

L'examen à l'entrée retrouve :

1.- Des signes généraux :

- fièvre à 39°
- sueurs profuses

2.- Des signes cutanés :

- coloration ocre des paumes des mains et des plantes des pieds, ainsi que des conjonctives.

3.- L'examen cardio-vasculaire :

- tension artérielle à 18/9
- pouls à 132/mn.

4.- L'examen pulmonaire

- montre une polypnée à 52/mn.

5.- L'examen neurologique :

est strictement normal. Tous les réflexes sont présents et symétriques. Il n'y a pas de signe de Babinski.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Ils mettent en évidence :

- une protidémie à 82g/l
- et une urée sanguine à 0,75g/l

Chez ce 2è malade on n'a pas retrouvé de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase.

L'évolution a été favorable.

3ème observation

Mr S..., âgé de 44 ans est hospitalisé à F. Widal le 30 Septembre 1970 pour fièvre à 38°5 s'accompagnant d'une grande détresse respiratoire. Il avait été admis en premier lieu à l'hôpital de St Denis.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Mr S... travaille dans une société de matières colorantes où il est en contact avec du Dinitrocresol.

Les premiers symptômes sont apparus dans la soirée du 29 Septembre :

- fièvre à 38°5
- sueurs
- polypnée intense
- subictère.

EXAMEN A L'HOPITAL DE ST DENIS

Le malade présentait à ce moment-là :

- une fièvre à 38°5
- des sueurs importantes
- une polypnée intense avec des signes de lutte respiratoire en particulier un tirage sus et sous-sternal ainsi qu'intercostal.
- une tension artérielle à 17/9
- un léger subictère des téguments et des muqueuses.

L'EXAMEN DES POUMONS

montrait la présence de râles bronchiques dans les 2 champs pulmonaires sans localisation en foyer. La radiographie pulmonaire était normale.

L'EXAMEN DE L'ABDOMEN

était normal.

Devant cette hyperthermie s'accompagnant d'une détresse respiratoire une étiologie toxique a été envisagée et le malade a été transféré à F. Widal.

EXAMEN A L'HOPITAL F. WIDAL

L'état du malade s'est aggravé et c'est dans un stade comateux qu'il arrive dans le service.

1.- Examen neurologique :

Le malade se trouve dans un coma stade I avec :

- une hyporéflexie
- une hypertonie
- des pupilles intermédiaires.

2.- Examen cardio-vasculaire

- TA à 12
- pouls rapide à 120.

3.- Examen pulmonaire

La polypnée est très intense et elle nécessite une intubation trachéale immédiate.

4.- Examen cutanéo-muqueux

L'attention est d'emblée attirée par la coloration jaune des paumes des mains et des plantes des pieds ainsi que des conjonctives.

De plus le malade dégage une haleine fortement aromatique.

Evolution

5 minutes après l'intubation, le malade présente un arrêt cardiaque et un début de mydriase. Malgré vingt minutes de massage cardiaque, l'arrêt cardiaque persiste, l'électrocardiogramme reste plat.

La température monte à 42° et pendant le massage cardiaque apparaît une rigidité cadavérique progressivement croissante malgré la réanimation.

Devant l'inefficacité du massage cardiaque, l'apparition de la rigidité cadavérique et la stabilité de la mydriase, on arrête la réanimation.

Au total, cette évolution dramatique montre bien l'importance qu'il faut attacher aux hyperthermies d'origine toxique et aux conditions de travail dans les usines de matières colorantes.

4ème observation

Mr P..., âgé de 53 ans, est hospitalisé à F. Widal le Ier Octobre 1970 pour une fièvre modérée et un subictère.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Mr P... travaille dans la même société de matières colorantes que Mr S... qui est décédé le 30 Septembre 1970 et ce depuis quinze jours.

Examen à l'entrée :

- la fièvre est modérée : 37°5
- il y a quelques sueurs et une coloration jaune des mains et des pieds.

1.- L'examen neurologique

- le malade est conscient
- les réflexes photo-moteurs sont présents.
- les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques

- les réflexes cutanéo-plantaires se font en flexion
- le tonus musculaire est normal
- la nuque est souple.

2.- L'examen cardio-vasculaire

- T.A. : 14,5/9
- pouls à 78/mn

3.- L'examen pulmonaire

- est normal.

Le diagnostic est confirmé par la découverte du toxique dans les urines.

L'évolution a été rapidement favorable.

SYNTHESE CLINIQUE

CIRCONSTANCES D'APPARITION

Les intoxications par le dinitrocrésol peuvent se voir dans différentes circonstances.

- Parfois elles se voient chez des sujets qui fabriquent le dinitrocrésol.
- Ailleurs, elles surviennent lors de la fabrication de matières colorantes.
- En agriculture, certains travaux de désherbage peuvent déclencher ces accidents puisque le dinitrocrésol est un herbicide.

CLINIQUE

Les signes sont assez semblables dans nos quatre observations.

Assez rapidement après le début de l'exposition au risque (une semaine à deux mois) on voit apparaître brutalement des sueurs très importantes suivies d'une élévation thermique à 39°.

La tachycardie et la polypnée sont en rapport avec l'hyperthermie.

A côté de ces manifestations générales, on retrouve chaque fois des signes cutanés, à savoir une coloration jaune des paumes de la main, des plantes des pieds et des conjonctives.

BIOLOGIE

On trouve une élévation de l'urée sanguine.

L'EVOLUTION est souvent assez rapidement favorable, avec cependant un risque d'hépatonéphrite.

TRAITEMENT

- réfrigération
- déhydratation
- traitements symptomatiques.

INDEMNISATION

A.- Dans le régime général (14è tableau) aussi bien que

B.- Dans le régime agricole (13è tableau) la fièvre dûe au dinitrocrésol est considérée comme une maladie professionnelle.

PREVENTION

1.- INITIALE. A l'embauche, on refuse les jeunes gens âgés de moins de 18 ans, les sujets tarés (obèses, hypertendus...)

2.- INDIVIDUELLE par interdiction de fumer, de boire et de manger sur les lieux du travail, par obligation de porter masque et gants.

3.- COLLECTIVE par préparation en vase clos.

II - LE DINITROPHENOL

Est aussi responsable d'hyperthermies qui s'accompagnent :

- d'une asthénie généralisée très importante et progressive
- de sueurs profuses
- d'agitation
- et d'une soif très vive.

TAINSE et WOOD citent le cas d'un médecin qui absorba par erreur, par deux fois, à une semaine d'intervalle, 4,50 g de dinitrophénol et succomba rapidement à des accidents dyspnéiques progressifs.

L'hyperthermie monta à 46°.

DIAGNOSTIC

1.- POSITIF

Les tableaux de réparation exigent que l'étiologie soit prouvée par la réaction de DERRIEN, dans les urines.

Cette réaction met en évidence la présence d'aminonitrophénol dans les urines.

2.- DIFFERENTIEL

Il se pose avec les autres fièvres toxiques, avec toutes les fièvres d'étiologie plus connue. (maladie infectieuse, néoformation, collagénoses, etc...) avec le coup de chaleur.

TRAITEMENT

- Réfrigération
- Rééquilibration hydro-électrolytique portant surtout sur le sodium
- Et traitements symptomatiques.

INDEMNISATION

A.- Dans le régime général (14è tableau) aussi bien que

B.- Dans le régime agricole (13è tableau) la fièvre dûe au dinitrophénol est reconnue comme maladie professionnelle.

CIRCONSTANCES D'APPARITION

Elles sont multiples :

- préparation du dinitrophénol
- fabrication de matières colorantes au moyen de dinitrophénol
- fabrication ou manipulation d'explosifs renfermant du dinitrophénol
- travaux de désherbage et travaux antiparasitaires, entraînant la manipulation de ce produit.

PREVENTION

1.- INITIALE

A l'embauche, on refuse les jeunes gens de moins de 18 ans, les sujets tarés.

2.- INDIVIDUELLE, par interdiction de fumer, de boire et de manger sur les lieux du travail, par obligation de porter masques et gants.

3.- COLLECTIVE, par travail en vase clos.

III - LE PENTACHLOROPHENOL

Intoxication par le pentachlorophénol dans une crèche de nouveau-nés.

FAITS CLINIQUES ET TRAITEMENT

Le pentachlorophénol a provoqué une véritable épidémie dans un petit hôpital entre Avril et Août 1969, atteignant 20 nouveau-nés avec deux décès.

Les principaux signes cliniques et biologiques présentés par les malades sont résumés par les tableaux suivants :

SIGNES CLINIQUES

	AGE en JOURS	FIEVRE	TACHYCARDIE SUPERIEURE A 15°/mn	SUEURS	HEPATO-MEGALIE	DETRESSE RESPIRATOIRE	TRAITEMENT	EVOLUTION
BH	12	39°5	+	+	+°	+	Digitaline antibiotique lactate	Mort.
S.W.	14	38°3	+	±	+°	+	E.T.	Guérison
F.B.	9	38°9	+	±	+	+	E.T.	Guérison
M.W.	10	38°9	+	+	+	+	E.T.	Guérison
J.W.	7	38°8	+	+	+	+	E.T.	Guérison
S.G.	5	39°4	+	+	+	+	E.T.	Guérison
G.L.	7	37°7	+	+	0	+		Guérison
T.H.	6	39°4		+		+	0	Mort
K.A.	7	37°4	+	+	0	+	E.T.	Guérison

° SPLENOMEGALIE ASSOCIEE

E.T. EXSANGUINO-TRANSFUSION.

SIGNES BIOLOGIQUES

	UREE SANGUINE	PH SANGUIN	PROTEINURIE	SEDIMENTS URINAIRES	GLYCEMIE
B.H.	0,72g/l	CO2:13,8 mEq/l PH:7,19 Acétonurie	+++	Cylindres granuleux	1,16g/l
S.W.	0,45	CO2:17,2 mEq/l Acétonurie	traces		0,94
F.B.	0,24	0	+		1,18
M.W.	0,48	0	++	Cylindres granuleux	0,52
J.W.	0,68	CO2:15,8 mEq/l PH : 7,24	traces	Normal	1,47
S.G.	0,42	CO2:17,2 mEq/l	traces		
G.L.	0,19	Acétonurie	+	Normal	
T.H.	?				
K.A.	0,15	Acétonurie	0		1,43

Toutes les recherches microbiennes ont été négatives.

SUR LE PLAN RADIOLOGIQUE

On a pu retrouver dans certains cas, un foyer de condensation pulmonaire.
L'autopsie des 2 nouveau-nés décédés a montré :

- une infiltration graisseuse du foie
- une dégénérescence graisseuse des cellules tubulaires rénales et du myocarde.

L'ENQUETE TOXICOLOGIQUE

a permis d'identifier le pentachlorophénol dans le sérum d'un malade et dans les tissus d'un cas décédé. Elle a permis de montrer que la blanchisserie de l'hôpital utilisait mal un produit contenant du pentachlorophénol et que ce produit était, à un taux élevé, dans le linge, ce qui permettait l'absorption percutanée.

SYNTHESE CLINIQUE

1.- En moyenne, cinq jours après le début de l'exposition au toxique, apparaissent les symptômes.

- une fièvre modérée accompagnée de sueurs profuses puis :
- une tachypnée
- une tachycardie, les deux derniers symptômes étant en rapport avec l'élévation thermique
- détresse respiratoire.

2.- Les signes biologiques se résument à :
- une élévation de l'urée sanguine
- une acidose
- une protéinurie

3.- Diagnostic :

A.- POSITIF : c'est la découverte de pentachlorophénol dans le sérum du malade.

B.- DIFFERENTIEL : il faut éliminer une infection, une autre intoxication.

4.- TRAITEMENT :

- Tonicardiaques
- Antibiotiques
- Exsanguino-transfusions.

5.- EVOLUTION :

Deux cas ont été mortels. Les autres ont guéri sans séquelles.

Des intoxications par pentachlorophénol ont également été décrites dans l'industrie agricole, chez des ouvriers manipulant ce produit utilisé comme mollusquicide, insecticide, herbicide.

Les symptômes observés sont exactement superposables à ceux présentés par les nouveaux-nés.

Quant au traitement, il est uniquement symptomatique.

B - FIEVRES PAR PYROGENE LEUCOCYTAIRE

I - FIEVRE DES FONDEURS DUE À L'OXYDE DE ZINC

Elle fut décrite pour la première fois en 1832, par THACKACK, chez des fondeurs de laiton de Birmingham.

Les premiers cas américains furent cités en 1894 par OPPENHEIM.

LEHMAN fut le premier qui, en 1910, provoqua les accès typiques de la fièvre des fondeurs avec des vapeurs d'oxyde de zinc pur et prouva ainsi, que celles-ci sont la cause des symptomes caractéristiques de la maladie.

Il trouva du zinc dans l'urine.

CIRCONSTANCES D'APPARITION

La fièvre des fondeurs s'observe principalement dans les fabriques où l'on fond, soit du zinc pur, soit du zinc allié à d'autres métaux.

SYMPTOMATOLOGIE

Après un séjour de 7 à 8 heures dans les ateliers de fonderie et particulièrement le soir après le travail, les ouvriers sont subitement atteints de :

- fatigue
- malaise général
- frissons et
- fièvre qui peut atteindre 40°

Ces troubles sont accompagnés de :

- douleurs articulaires
- céphalées

- nausées - vomissements
- bourdonnements d'oreille

et dans les cas les plus graves :

- de confusion mentale
- hallucinations
- convulsions.

Quelques heures après, on constate une chute de la température tandis que tous les symptômes s'effacent.

Dès le lendemain, le malade peut reprendre son travail.

Parfois, l'accès se répète le lendemain et les jours suivants.

Pendant ces accès, on peut noter :

- une diminution de la capacité respiratoire
- des troubles de la fonction hépatique
- une élévation de la glycémie avec glycosurie
- parfois une albuminurie
- une hyperleucocytose portant surtout sur les polynucléaires neutrophiles
  avec une légère éosinophilie ou au contraire une hyperlymphocytose.

FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DE LA FIEVRE DES FONDEURS

- les temps froids
- l'excès d'alcool
- mauvaise aération des ateliers.

II - LA FIEVRE DES POLYMERES

La fièvre des Polymères (Teflon) au sein des différentes fièvres toxiques, présente un intérêt clinique et étiologique particulier. Elle pose des problèmes physiopathologiques déjà bien étudiés mais non entièrement résolus.

Elle est la source de difficultés médico-sociales, étant donné qu'elle n'est prévue, actuellement, par aucune disposition légale de prévention et de réparation.

A propos de 2 observations, nous allons revenir sur quelques points particuliers de la clinique, de la physiopathologie, de l'étiologie et du diagnostic d de cette affection.

Ière OBSERVATION

Mr P..., âgé de 45 ans, est hospitalisé en Mai I969 pour accès fébriles survenant à intervalles réguliers depuis 6 mois et non expliqués malgré toute l'enquête étiologique effectuée en ville.

Histoire de la maladie

Mr P... présente en Octobre I968 un syndrome dépressif pour lequel il arrête son travail pendant I0 jours.

Il recommence à travailler le I5 Novembre et fait, à ce moment là, un épisode comprenant :

- une température à 39°
- des frissons
- des sueurs

Cet épisode est traité comme une grippe et le malade guérit.
Il reprend son travail malgré une asthénie persistante.

Il recommence bientôt le même épisode qui est traité comme une séquelle.

Pendant un mois, le malade va bien et travaille normalement.

A partir du I5 Janvier, tous les lundis, pendant 5 semaines, il présente une poussée thermique entre 38°7 et 39°5.

Le malade ayant travaillé dans la journée, la fièvre apparaissait la nuit. Cette fièvre était précédée d'une douleur à type d'élancement débutant à l'aine et se propageant très rapidement jusqu'à la partie inférieure du fémur.

Ces douleurs étaient suivies d'une grande fatigue, de frissons avec claquement de dents et sensation de froid.

La douleur, localisée à l'aine, entraînait une difficulté à la marche. Le malade se couchait et I0 minutes après, apparaissaient des sueurs très importantes.

Plus tard, au cours de l'évolution, les crises sont survenues presque tous les jours de travail.

Elles ont toujours disparu pendant l'hospitalisation ou les vacances, c'est-à-dire quand cessait l'exposition au risque.

Examen clinique

1.- Examen général :

Taille : I,72 m

Poids : 63 kg

Le malade signale un amaigrissement de 5 kg depuis le mois de Novembre I968.

2.- Examen cardio-vasculaire :

- tension artérielle : I5,5-8
- pouls : 84/mn
- Choc apexien non perçu
- Bruits bien frappés
- Pas de souffle
- Pouls périphériques tous perçus.

3.- Examen pulmonaire

Chaque hiver, le malade présente des épisodes de dyspnée, toux.

Au moment de l'examen

- pas de toux
- expectoration matinale
- rythme respiratoire : 16/mn
- palpation et auscultation normales.

4.- Appareil digestif

- digestion facile
- pas de troubles du transit
- pas de nausées - vomissements
- abdomen non douloureux
- foie 12,5 cm
  indolore, lisse
- pas de rate palpable.

5.- Appareil urinaire

- pas de troubles mictionnels
- fosses lombaires libres

6.- Examen neurologique

- réflexes rotuliens très discrets
- réflexes achilléens abolis

Le reste de l'examen est normal.

EXAMENS BIOLOGIQUES

L'examen hématologique, normal en dehors des poussées fébriles, a montré une hyper-leucocytose à 12 000 avec 73% de polynucléaires et 3% d'éosinophiles lors d'une crise fébrile.

- Ont été négatifs : le sérodiagnostic de WRIGHT
  toutes les hémocultures
  culots urinaires stériles
  goutte épaisse.

- Une immuno-électrophorèse a révélé l'existence d'une diminution des immuno-globulines G et de l'albumine.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Tout est normal (urographie intra-veineuse, squelette, lavement baryté, cholécystographie).

2ème OBSERVATION

Mr L..., âgé de 43 ans, présente des poussées fébriles à 40° depuis plusieurs semaines et uniquement pendant les jours de travail.

Les crises surviennent dans l'après-midi et elles sont précédées de frissons.

Après chaque crise, il ressent une asthénie intense.

Le malade travaille dans un atelier où des fils métalliques entourés de polytétrafluoréthylène sont portés au rouge lors du meulage. Il fume au cours du travail.

L'examen clinique

est négatif. Dans les antécédents du malade, on retrouve une cure de désintoxication alcoolique et une gastrectomie pour ulcère.

Les examens biologiques

- la numération globulaire est normale
- il y a 6% d'éosinophiles
- la vitesse de sédimentation est normale
- le bilan hépatique, la glycémie, l'urée, sont normaux.
- l'électrophorèse des protéines sériques montre une discrète hypogammaglobulinémie.

ENQUETE ETIOLOGIQUE ET SOCIALE

L'interrogatoire de ces patients a permis de soupçonner le rôle du matériel utilisé au travail. Il s'agit de fils métalliques qui sont transformés en ressorts et usinés dans un atelier relativement mal ventilé.

Ce matériel est livré à l'usine, rendu inoxydable par application d'une mince couche superficielle d'un dérivé organique fluoré : le Polytétrafluoréthylène.

Deux points sont à souligner :

1.- A certains postes de travail, les pièces métalliques sont usinées de telle sorte qu'un chauffage local intense apparaît, ce qui libère de minces particules qui diffusent facilement dans l'air.

2.- Les ouvriers fument au cours du travail et les jours où les particules sont en quantité suffisamment importantes, les malaises sont aggravés, quand l'ouvrier fume lui-même.

On est amené à envisager le diagnostic de fièvres des polymères; ce diagnostic est confirmé par l'absence d'autres étiologies possibles et par l'existence d'autres cas semblables dans l'atelier et dans d'autres usines qui utilisent des fils métalliques enrobés d'un produit anti-oxydant.

Ainsi, dans une autre entreprise, des incidents du même ordre ont été signalés. Il s'agit d'une véritable petite endémie de poussées fébriles par inhalation de produits de pyrolyse de plastique fluoré.

Un essai de solution du problème social, posé par ces patients, en ce qui concerne l'indemnisation, n'est pas encore résolu. Ces travailleurs qui ont subi des pertes et dépenses assez importantes en journées de travail et en examens complémentaires, ne peuvent être pris en charge au titre de maladie professionnelle.

On peut espérer une prise en charge au titre d'accident du travail, en déclarant qu'il s'agit d'une intoxication consécutive à l'inhalation accidentelle de produits de pyrolyse du Polytétrafluoréthylène.

SYNTHESE CLINIQUE - CIRCONSTANCES D'APPARITION

La fièvre des Polymères s'observe dans différentes circonstances.

- Parfois, elle atteint des sujets fabriquant du polytétrafluoréthylène Ceci est devenu bien rare étant donné que, dans de telles circonstances, les précautions sont habituellement prises.

- Plus souvent elle survient dans une usine où ces composés sont utilisés sans précautions, en raison le plus souvent d'une ignorance de la nature du danger.

- Tantôt, c'est le produit qui est chauffé, ce qui aboutit à sa destruction et à la libération des composés toxiques.

- Tantôt, et ceci est plus discuté, c'est le fait de fumer dans une atmosphère où des particules sont en suspension, ou le fait de fumer des cigarettes qui sont contaminées par une fine poussière de polymères, qui sont les facteurs responsables des accidents.

CLINIQUE

Les signes cliniques sont très stéréotypés. La majorité des sujets sont atteints quand les conditions sont réunies, sans qu'il y ait, semble-t-il, de prédisposition individuelle, sinon probablement, le fait de fumer.

Les manifestations surviennent rapidement après le début de l'exposition, sans qu'il y ait de période de sensibilisation préalable nécessaire.

Les poussées sont faites d'une fièvre précédée de frissons, suivie de sueurs La température monte à 39° - 40° et disparaît en quelques heures.

Pendant la crise, il existe des signes fonctionnels, arthralgies, courbatures, mais pas de signes objectifs.

La récidive et la répétition des poussées s'accompagnent d'asthénie; un des patients a perdu plusieurs kilos au cours de l'évolution de son affection.

Les expositions semblent ne pas épuiser leur effet au cours des mois de contact. Il semble qu'en quelques heures, le sujet soit de nouveau apte à faire une poussée fébrile, après un contact.

BIOLOGIE

- les examens hématologiques sont normaux
- une polynucléose est fréquente lors des poussées
- la vitesse de sédimentation est normale
- dans les 2 cas cités, il existait une hypogammaglobulinémie.

EVOLUTION-COMPLICATION

Habituellement, cette affection est bénigne. Elle peut s'accompagner de manifestations respiratoires mineures, à type d'irritation bronchique, de diminution de la V.E.M.S.

Cette irritation respiratoire existe expérimentalement et il faut signaler aussi, qu'expérimentalement, l'inhalation de ces dérivés de pyrolyse, peut s'accompagner d'une atteinte hépato-rénale qui n'a pas été observée en clinique.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il se pose avec toutes les fièvres prolongées rémittentes, qu'il s'agisse d'infection, de néoplasie ou de collagénose.

Le caractère normal de la vitesse de sédimentation est un élément important de ce diagnostic.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les travaux de CAVAGNA, PERNIS et VIGLIANI ont permis de préciser certains points de la physiopathologie.

Pourtant la crème, il suffit des signes [illegible], [illegible], [illegible], [illegible], [illegible] pas du signe objectif.

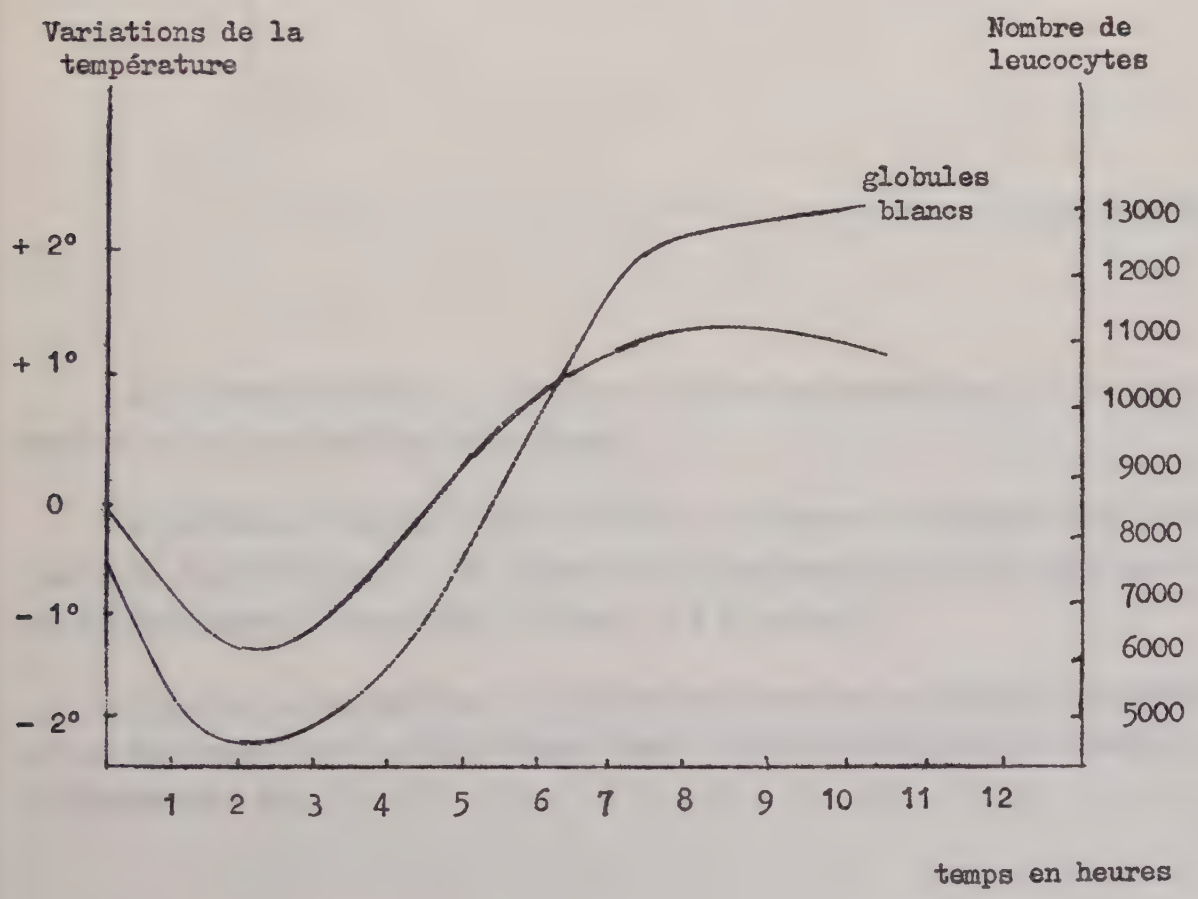
La [illegible] et la [illegible] des [illegible] [illegible] [illegible]

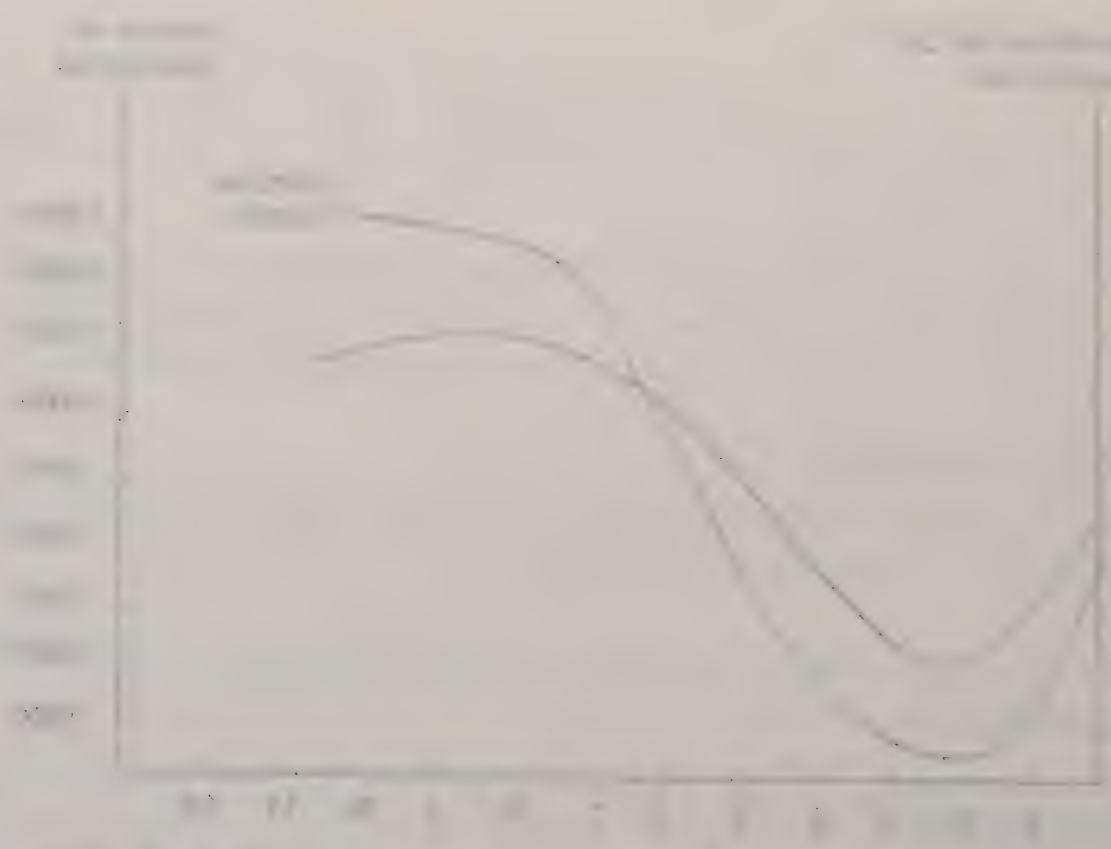
Ces auteurs ont montré, sur le cobaye, que l'inhalation de produits de pyrolyse à fortes doses, provoquant des lésions pulmonaires.

Pour obtenir la fièvre, il est nécessaire de faire précéder l'inhalation de produits de pyrolyse du polytétrafluoréthylène, par une inhalation d'acide acétique à 20%. La fièvre obtenue après une période de latence de 5 heures, pendant laquelle il a été observé une chute de la température, dure 6 à 7 heures et dépasse la température initiale de 0,5° à 1,5°.

Les globules blancs circulants, ont accusé une nette diminution, maximum dans la Ière heure, avec retour à la normale vers la 5è - 6è heure, donc, quand commence la fièvre et une augmentation modérée pendant la période fébrile.

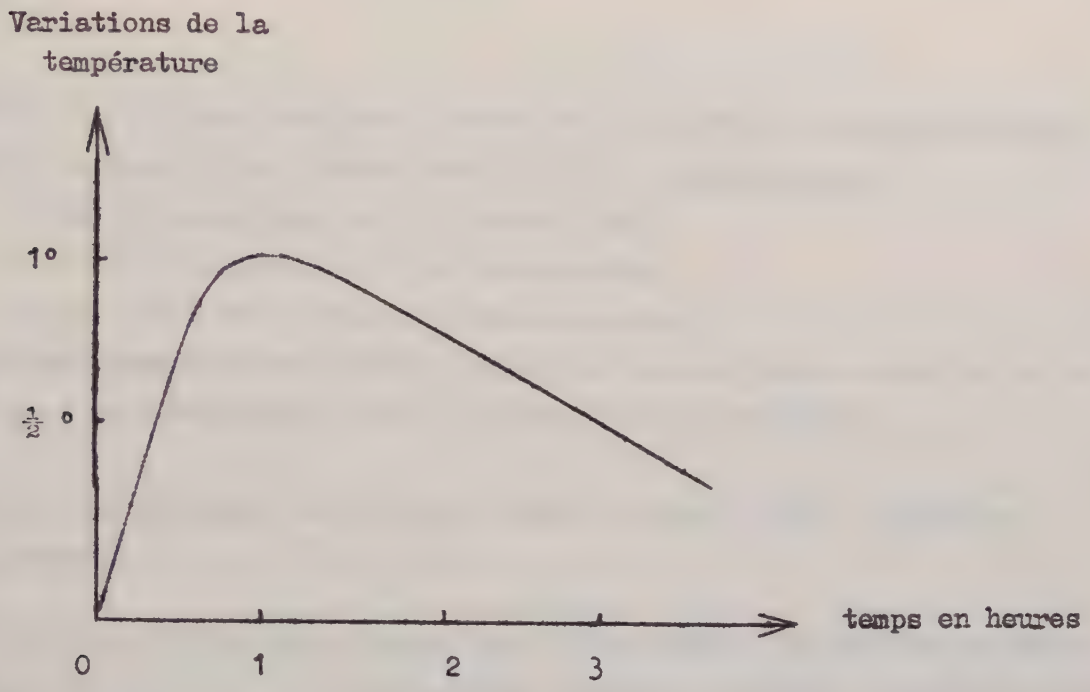
La courbe suivante visualise l'évolution de la température et du nombre de leucocytes dans le temps.





La transfusion à des cobayes normaux du sérum du cobaye fébrile, fait apparaître chez ces cobayes, une fièvre. Ce qui prouve la présence dans le sérum du cobaye fébrile d'un pyrogène.

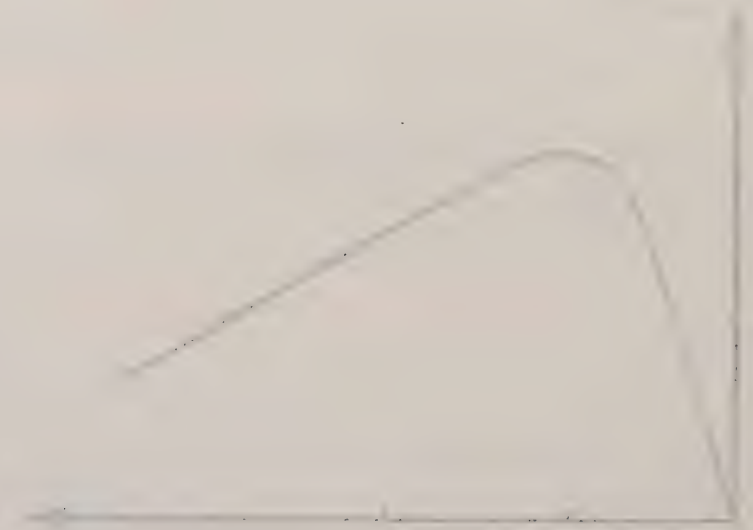
La courbe suivante montre l'évolution de la fièvre induite, chez le cobaye récepteur, par injection du sérum de cobaye fébrile.



- La fièvre est dûe aux particules solides contenues dans les vapeurs du Teflon et non aux substances gazeuses.

Ces particules solides contenues dans les vapeurs du Teflon sont injectées par voie intra-veineuse à des cobayes qui font tous une fièvre apparaissant 20 à 40 minutes après l'injection et durant 3 à 4 heures.

- L'injection quotidienne de particules provoque un état de tolérance qui n'est pas croisé avec celle obtenue après injections répétées d'endotoxine d'Escherichia Coli.



CONCLUSION

L'étude des fièvres toxiques a permis de les classer en deux catégories :

Dans la catégorie des fièvres métaboliques, on peut ranger :

- les intoxications par le dinitrocrésol
- les intoxications par le dinitrophénol
- les intoxication par le pentachlorophénol

qui se voient essentiellement dans l'industrie des matières colorantes et en agriculture, accidentellement chez l'enfant (pentachlorophénol).

Sur le plan clinique, ce sont des fièvres graves qui sont précédées de sueurs intenses.

Sur le plan physiopathologiques, ces fièvres dûes à un débordement de la régulation thermique par une thermogénèse exagérée résultant d'un catabolisme cellulaire intense.

Le traitement est difficile car il est actuellement impossible de freiner le catabolisme glucidique; on peut seulement agir par une rééquilibration hydro-électrolytique et par la réfrigération.

La prévention consiste à imposer le port de masques et de gants aux ouvriers exposés à ce risque.

L'indemnisation se fait au titre de maladies professionnelles.

Dans la catégorie des fièvres par pyrogène leucocytaire, on peut ranger :

- les fièvres endotoxiniques et stéroïdiennes
- les fièvres des fondeurs de zinc

- les fièvres par produits de pyrolyse du polytétrafluoréthylène qui se voient dans l'industrie des matières plastiques et la métallurgie

Sur le plan clinique, ce sont des fièvres bénignes qui sont précédées de frissons intenses.

Sur le plan physiopathologique, ces fièvres sont dûes à un dérèglement de la régulation thermique avec mise en jeu des facteurs diencéphaliques de la thermogénèse.

Le traitement est facile, basé sur l'acide acétylsalicylique.

La prévention consiste en une bonne ventilation des locaux et à empêcher les ouvriers de fumer, manger et boire sur les lieux du travail, tous gestes qui comportent un risque d'inhalation du toxique.

L'indemnisation pose quelques problèmes si l'intoxication n'est pas reconnue comme maladie professionnelle.

On peut le plus souvent dans ce cas, la déclarer comme un accident de travail.

De l'ensemble de cette étude, on peut dégager les notions suivantes :

Les fièvres toxiques ont au sein de la pathologie une place relativement importante et tout médecin se trouvant confronté avec une fièvre, doit évoquer la possibilité d'une étiologie toxique sans pour autant négliger les étiologies habituelles des hyperthermies (maladies infectieuses, coup de chaleur, collagénoses, néoformation, etc...).

Quant à la prévention sur les lieux du travail, elle représente le seul moyen de diminuer le risque professionnel et il faut s'attacher, à partir du moment où on connaît l'existence de ce risque, à faire observer les précautions indispensables.

Vu, le Président de Thèse

Professeur GAULTIER

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur BERNIER

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

BERTHEAUX
Rappel physio-pathologique
Pathologie expérimentale 1965.

ARONSOHN et SACHS
Die Beziehungen des Gehornsgue Korperwarm und zum fieber Afflueger Arch
Ges Physiol 37232.301 (Oct.29) 1885.

ISENSCHMIDT et KREHL
Uber den Einfluss des Gehvin auf die Warme regulation
Arch. Exp. Path. Pharmacol. 70 109, 134 (Oct.25) 1912.

BERTHEAUX
Lutte contre le chaud
Pathologie expérimentale 1965.

H. BEUZINGER Théodor
Clinical Temperature : new physiological bases.
Clinical science; Août 1969 vol.209 n° 8.

BERTHEAUX
Lutte contre le froid
Pathologie Expérimentale 1965.

BEUZINGER Théodor
Clinical Temperature. New Physiological Basis.
Clinical science. Août 1969 volume 209 n° 8.

DESOILLE
Prévention sur les lieux de travail des accidents par produits hyperthermisants.
Médecine du travail.

DESOILLE
Indemnisation des accidents par produits hyperthermisants.
Médecine du travail.

Intoxication par le Pentachlorophénol
Journal of Pediatrics 75317 1969.

ARMSTRONG EISCHNER, KLEIN, BARTHEL, BENNET, JOUSSOR, BRUCE, LEVELESS
Empoisonnement au pentachlorophenol dans une crêche de nouveau-nés
Epideniologie et Etude Toxicologique

BERTHEAUX
Fièvre par pyrogène.
Pathologie expérimentale 1965.

PHYLLIS, BODEL, MORUS, BONDY, PHILIP K., DILLENE
Mechanisms of steroids induced fever.
Annals of Internal Medicine. Vol.69 n° 5 nov.68

Fièvres des stéroïdes
Annales of Internal Medicine Vol.69 n° 5 nov.1968

GONIN L.L.
Fièvres des fondeurs de zinc.
Les hyperthermies d'origine professionnelles
Thèse 1942.

CAVAGNA G., FINULLI M., VIGLIANI E.C.
Fièvres par produits de pyrolyse du Polytetrafluoréthylène.
Studio specimentale sulla patogenesi della febbre da inalazioni di fumi di Teflon
Medicina del Lavoro 1961, 52, n° 4.

ARMSTRONG KISCHNER, KLEIN, BARTHEL, BENNET, JOUSSON, BRUCE, LEVELESS
Empoisonnement au pentachlorophenol dans une crèche de nouveau-nés
Epidemiologie et Etude Toxicologique

BERTHEAUX
Fièvre par pyrogène.
Pathologie expérimentale 1965.

PHYLLIS, BODEL, MORUS, BONDY, PHILIP K., DILLENE
Mechanisms of steroids induced fever.
Annals of Internal Medicine. Vol.69 n° 5 nov.68

Fièvres des stéroïdes
Annales of Internal Medicine Vol.69 n° 5 nov.1968
GONIN L.L.
Fièvres des fondeurs de zinc.
Les hyperthermies d'origine professionnelles
Thèse 1942.

CAVAGNA G., PINULLI M., VIGLIANI E.C.
Fièvres par produits de pyrolyse du Polytetrafluoréthylène.
Studio specimentale sulla patogenesi della febbre da inalazioni di fumi di Teflon
Medicina del Lavoro 1961, 52, n° 4.